

Opponensi vélemény

Szakonyi Zsolt: „Monoterpénvázas β - és γ -aminosavszármazékok és 3-amino-1,2-diolok sztereoszelektív szintézise és alkalmazásai ”

c. MTA doktori értekezéséről

A doktori munka célkitűzése, hogy kereskedelmi forgalomban kapható monoterpén enantiomerekből kiindulva enantiomertiszta aliciklusos bi- illetve trifunkciós vegyületkönyvtárat hozzanak létre. A kiindulási vegyületek eredendő kiralitás centrumainak irányító hatását felhasználva sztereoszelektív, ill. sztereokontrollált módszerekkel monoterpénvázas β - és γ -aminosav, valamint β -hidroxiészter származékokat és 3-amino-1,2-dioloikat szintetizáltak. Fejlesztőmunka eredményeképpen kiváló királis katalizátorokat állítottak elő, valamint a β -aminosav származékok gyűrűzárásaival változatos szerkezetű, farmakológiai szempontból is értékes 1,3-heterociklusokhoz jutottak.

A dolgozat azt a nagyszerű szintetikus munkát foglalja össze, melyet a Szerző által vezetett kutatócsoport az elmúlt évtizedben végzett. Ezt jelzi az írásmű szintézis-centrikus stílusa, a precíz ábrák és a kutatási munka eredményét leíró publikációk kísérleti leírása. A végzett kutatás alapvetően új, hiszen a szintetizált származékok korábban nem voltak ismertek.

A 99 oldalas dolgozat klasszikus felosztást követi: az 5 oldalas „Bevezetés, célkitűzések” után az „Irodalmi áttekintés” (17 oldal), majd az „Eredmények” (56 oldal) fejezetben a saját kutatási eredmények szerepelnek. A művet az „Összefoglalás” után külön fejezetben az „Eredmények hasznosíthatósága” és az „Irodalomjegyzék” zárja le. Az irodalmi áttekintésben – számomra szokatlan módon – az ismert vegyületeket római számmal jelöli. A dolgozat olvasásakor először idegenkedtem tőle (talán azért, mert át kellett ismételnem a római számokat), de a végére megbarátkoztam vele: így nagyon jól elkülöníthető az irodalomban már ismert származékok az újonnan előállítottaktól. Ezeknek az eredményeknek az újdonságát és jelentőségét meggyőzően támasztja alá a kizárólag nívós szakfolyóiratokban belőlük megjelent 24 közlemény.

A dolgozat rendkívüli mennyiségű kísérleti munkát ír le. Dicséret illeti a szerzőt, hogy mindez gyakorlatilag hibátlan és esztétikus ábrákon jelenik meg.

A tézisek új tudományos eredményeket írnak le. A dolgozat stílusa kifejezetten jó, hibát csak elvétve találtam.

A dicsérő szavak mellett néhány kérdésre és kritikai megjegyzésre is kitérek. Ezt három kategóriában csoportosítom: I) a disszertációról mint írásműről; II) kérdések és megjegyzések a kémiai tartalommal kapcsolatban; III) formai megjegyzések.

I) A disszertációról mint írásműről

- Jó megoldás a háromféle hivatkozás-jelölés (szögletes zárójelben a saját munka, felső indexben szögletes zárójelben az egyéb saját közlemények, s felső indexben arab számmal az egyéb irodalmi hivatkozás).
- Az 50. oldalon a fejezetcím után hiányzik a felsorolása annak, hogy miről is lesz szó.
- Az 55. oldal és a 75. oldal utolsó bekezdései a 3.1 és a 3.2 fejezetek tömör összefoglalásai, amely nagyon hasznos. Jó lett volna valamilyen kiemeléssel, pl. dőlt betűvel jelölni ezeket.

II) Kérdések és megjegyzések a kémiai tartalommal kapcsolatban

Kérdések:

- A) Idézet a dolgozatból 35. oldal 2. bekezdés: „A **33** azetidinon és etil-benzimidátok gyűrűbővülési reakcióját ömledék fázisban végrehajtva a várt **59** és **60** dihidropirimidin-4(3*H*)-onokat kaptuk, ugyanakkor a megfelelő α -pinánnal, illetve karánnal kondenzált β -laktám (**1**, **2**) esetében nem játszódtott le (35. ábra).” Hogyan értelmezhető és mivel magyarázható ez a kísérleti tapasztalat?
- B) A **217** illetve **218** származékokból a nitrogénatom védőcsoportjának eltávolítása után formaldehiddel keletkezik-e **216**-hoz hasonló gyűrűzárt termék.

Megjegyzések:

- A 21. oldal 20. ábrájával kapcsolatban „funkciós csoport átrendeződése” szerepel a szövegben. Nem látok semmiféle átrendeződést, inkább csak kialakítást.
- 34. oldal 1. Táblázattal kapcsolatban: hiányzik a szövegből a 4-7 sorokra utalás, pedig itt megjelenik a másik (b) diasztereomer is. Jobb lenne, ha az egész táblázat egy oldalon helyezkedne el.
- 47. oldalon a reakció feltételezett „lefutását” az 52. ábra mutatja be. Itt szerencsésebb lenne a reakciómechanizmus kifejezés, s ez az érdekes átalakulás néhány magyarázó mondatot is megérdemelt volna.

- 74. oldal 79. ábra vegyületszámai hiányoznak a szövegből, valamint az a megállapítás is, hogy **182**-ből **241**-é átalakítás nem volt sikeres.

III) Formai megjegyzések

- 16. o 14. ábra vegyületszámai nem szerepelnek a szövegben,
- 21. o. 18. ábra római szám hiba (egy X hiányzik, vagy IC=99),
- 42. o. 45. ábra a NOE effektusok szemléltetéséhez a gyűrűszámozás hiányzik,
- 62. o. 67. ábra **206c** helyett **207c** a jó vegyületszám,
- 65. o. 73. ábra a képletekben az OH csoportok H-atomjai nem jó helyen vannak. Valószínű ezt a „túl okos” rajzolóprogram okozta.
- A 4. 5. 6. 7. Táblázatokban a képletekhez a számaikat is jó lett volna feltüntetni, mert a terpének világában járatlan bíráló jobban kiigazodott volna.
- „arritmia” vagy „aritmia”? mindkettő szerepel.

Befejezésül, a megjegyzéseim után, újra szeretném hangsúlyozni, hogy a dolgozat rendkívül magas szinten elvégzett preparatív kémiai munkát foglal össze. Külön kiemelendő, hogy több esetben is grammos méretű szintézisek lehetőséget nyújtanak arra, hogy ezek a királis építőelemek más kutatócsoportok számára is hozzáférhetők legyenek.

Kritikai észrevételeim egyike sem érinti a dolgozat érdemi részét.

A fentiek alapján az értekezés nyilvános vitára bocsátását javaslom, és sikeres védés esetén az MTA doktora cím odaítélését melegen ajánlom.

Budapest, 2018. január 31.

Riedl Zsuzsanna
az MTA doktora,
professzor emerita,